

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИОННЫХ АССОЦИАТОВ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ С КИСЛОТНЫМИ КРАСИТЕЛЯМИ

Ёршик В.М., Жебентяев А.И.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»*

Актуальность: методики экстракционно-фотометрического определения лекарственных веществ основного характера основаны на их взаимодействии с кислотными красителями с образованием экстрагирующихся органическими растворителями окрашенных ионных ассоциатов. Экстракционная фотометрия обладает достаточно высокой чувствительностью и селективностью: позволяет проводить количественное определение лекарственных веществ в присутствии продуктов их деструкции, примесей, вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственных форм. Наибольшей чувствительностью обладают фотометрические реакции с азореагентами, сульфоталеиновыми и ксантеновыми красителями.

Целью настоящей работы является проведение сравнительного исследования ионных ассоциатов, образованных красителями различных групп с лекарственными веществами, обладающими антиаритмической активностью.

Материалы и методы исследования: в работе использованы стандартные образцы амиодарона гидрохлорида (АМ), этмозина (ЭТМ), этацизина (ЭТА), атенолола (АТ), метопролола (МЕТ), верапамила (ВП) фармакопейной чистоты, сульфоталеиновые красители: бромкрезоловый пурпурный (БКП), бромфеноловый синий (БФС), бромкрезоловый зелёный (БКЗ) и бромтимоловый синий (БТС); азореагенты: тропеолин 00 (Т00), метиловый оранжевый (МО); ксантеновые красители: эозин (ЭО), флоксин А (ФЛА) марки ч.д.а. Исследования проводили спектрофотометрическим методом.

Влияние природы органического растворителя на экстракцию ионных ассоциатов. Исследуемые ионные ассоциаты экстрагируются дихлорметаном, 1,2-дихлорэтаном и хлороформом. Тетрахлорметан, гексан и толуол экстрагируют только ассоциаты, образованные высокогидрофобными красителями (сульфоталеиновые красители) и основаниями (АМ, ВП, ЭТМ, ЭТА). Спирты экстрагируют как ассоциаты, так и сами красители. В качестве оптимального экстрагента выбран хлороформ, к тому же он более доступен и относительно менее токсичен, чем 1,2-дихлорэтан и дихлорметан.

Определение оптимальных значений pH экстракции. Экстрагируемость ионных ассоциатов зависит от значения pH среды. Исследуемые лекарственные вещества обладают слабоосновными свойствами, а красители в зависимости от значения pH склонны к таутомерным превращениям.

Различные значения pH водной фазы создавали прибавлением хлороводородной кислоты или соответствующих цитратных, фосфатных буферных растворов. Объем водной и хлороформной фазы составлял по 5 мл. Оптимальные значения pH экстракции ионных ассоциатов, представляющих практический интерес, приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Оптимальные значения pH экстракции ионных ассоциатов антиаритмических лекарственных веществ с кислотными красителями

	МО	Т00	БКП	БКЗ	БФС	БТС	ФЛА	ЭО
АТ	—	—	—	—	—	6,5	—	—
МЕТ	5,0-5,5	3,5-5,5	4,0	3,5-4,0	3,0	6,0-7,0	—	—
ЭТМ	2,0-2,5	1,5-2,0	2,0-2,5	3,0-3,5	2,0-2,5	2,0-2,5	—	—
ЭТА	3,0-3,5	2,0	3,0-3,5	3,0-4,5	2,5-4,0	2,5-6,0	4,5-5,5	4,0-5,5
АМ	2,0-3,0	1,5-2,0	3,0	—	—	—	4,5-5,5	4,0-5,5
ВП	3,0	1,0-4,0	2,5-3,5	—	2,0	—	4,5-5,5	4,0-5,5

Химико-аналитические характеристики ионных ассоциатов. Ионные ассоциаты антиаритмических лекарственных веществ с оксиксантовыми красителями обладают невысокими значениями молярных коэффициентов поглощения. Наибольшая чувствительность фотометрических реакций высокогидрофобных амиодарона, верапамила, этмозина, этаизина наблюдается с азореагентами, низкогидрофобных атенолола и метопролола — с сульфоталеиновыми красителями. Для характеристики чувствительности фотометрических реакций в таблице 2 представлены значения молярных коэффициентов поглощения исследуемых ионных ассоциатов.

Таблица 2 - Значения молярных коэффициентов поглощения исследуемых ионных ассоциатов ($\epsilon \times 10^{-3}$)

	МО	Т00	БКП	БКЗ	БФС	БТС	ФЛА	ЭО
АТ	—	—	—	—	—	6,7	—	—
МЕТ	7,6	13,0	11,9	18,3	13,9	19,6	—	—
ЭТМ	27,0	31,3	23,5	19,1	22,8	—	—	—
ЭТА	30,0	32,5	21,9	23,7	24,0	17,4	13,8	15,6
АМ	21,2	23,7	21,9	—	—	—	5,7	6,0
ВП	29,5	34,0	20,7	—	22,5	—	4,9	5,5

Методом повторных экстракций определены степень однократной экстракции (R) и коэффициенты распределения (D). Результаты

представлены в таблице 3. Для определения соотношения компонентов в ионных ассоциатах применяли методы изомолярной серии, Асмуса, насыщения при оптимальном значении рН. Соотношение компонентов во всех случаях составляет 1:1.

Таблица 3 - Степень однократной экстракции (R) и коэффициент распределения (D) ионных ассоциатов

	МО, R/D	T00, R/D	БКП,R/ D	БКЗ,R/ D	БФС,R/ D	БТС,R/ D	ФЛА,R/ D	ЭО, R/D
АТ	—	—	—	—	—	43,0/0, 8	—	—
МЕТ	—	—	72,6/2, 6	82,4/4, 7	80,2/4,1	92,9/13, 1	—	—
ЭТМ	92,6/12, 5	95,9/23, 6	75,0/3, 0	91,9/11, 4	77,2/0,9	94,3/16, 4	—	—
ЭТА	95,6/21, 8	91,3/2, 0	96,2/25, 6	98,5/66, 0	96,7/29, 1	88,1/7, 4	86,2/6,2	87,4/6, 9
АМ	97,3/36, 0	96,1/24, 6	90,1/9, 1	—	—	—	91,2/10, 4	89,9/8, 9
ВН	95,6/21, 5	91,8/11, 2	89,9/8, 9	—	89,1/8,1	—	67,1/2,0	81,9/4, 5

На основании полученных данных разработаны экстракционно-фотометрические методики количественного определения лекарственных веществ, обладающих антиаритмической активностью. Воспроизводимость и среднее значение результатов анализа, полученных по разработанным методикам, статистически не отличаются от результатов, полученных по фармакопейным методикам.

Выводы.

1. Исследованы оптимальные условия образования ионных ассоциатов антиаритмических лекарственных веществ с кислотными красителями. Методами изомолярных серий, насыщения, Асмуса установлено, что соотношение компонентов в ионных ассоциатах составляет 1:1.

2. Наибольшей чувствительностью обладают фотометрические реакции исследуемых веществ с азореагентами и сульфоталеиновыми красителями.

3. Низкогидрофобные органические основания (атенолол, метопролол) лучше экстрагируются с высокогидрофобными сульфоталеиновыми красителями. Экстрагируемость ионных пар высокогидрофобных этмозина, этацизина, амиодарона и верапамила как правило выше с азореагентами.

4. На основании полученных данных разработаны экстракционно-фотометрические методики количественного определения анти-

аритмических лекарственных веществ, обладающих высокой чувствительностью и хорошей воспроизводимостью результатов анализа.